Caso clínico
Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):454-459.

Hipertensión descontrolada y nódulos en la piel

Uncontrolled hypertension and skin nodules.

Antonio Felipe Del Río-Prado,[1] Julia Aurora González-López,[1] Cesar Iván Peña-Ruelas[2]

Resumen

Se comunica el caso de una paciente de 61 años de edad que tuvo hipertensión arterial descontrolada (220/110 mmHg) concomitante con palpitaciones, diaforesis, dolor precordial, cefalea y disnea a pesar de fármacos antihipertensivos, con lesiones nodulares en la piel del cuello, las clavículas, los antebrazos, la región anterior del tórax y el abdomen.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión; diaforesis; dolor precordial; neurofibroma.

Abstract

This paper reports the case of a 61-year-old female patient who presented uncontrolled hypertension (220/110 mmHg) associated with palpitations, sweating, chest pain, headache and dyspnea despite antihypertensive drugs, with nodular skin lesions in neck, clavicles, forearms, anterior chest and abdomen.

KEYWORDS: Hypertension; Sweating; Chest pain, Neurofibroma.

[1] Departamento de Endocrinología y Metabolismo.
[2] Departamento de Patología.
Hospital General de Zona núm. 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 30 de junio 2018

Aceptado: 14 de agosto 2018

Correspondencia
Antonio Felipe Del Río Prado
tdelrio@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Del Río-Prado AF, González-López JA, Peña-Ruelas CI. Hipertensión descontrolada y nódulos en la piel. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):454-459. https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2349

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años de edad, con antecedente de hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina a dosis de 100 µg/día, hipercolesterolemia en tratamiento con atorvastatina 20 mg/día e hipertensión arterial de 10 años de evolución en tratamiento con losartán 50 mg cada 24 horas y aspirina 100 mg al día, sin otros datos de interés. Su padecimiento inició en agosto de 2010, con episodios fluctuantes de hipertensión arterial descontrolada (220/110 mmHg), acompañados de cefalea, palpitaciones, dolor precordial, agotamiento y diaforesis, fue valorada por el servicio de Cardiología donde se ajustó el tratamiento antihipertensivo con losartán 50 mg cada 12 horas, hidroclorotiazida 25 mg cada 24 horas y propranolol 20 mg cada 12 horas. Durante su seguimiento, la paciente tuvo múltiples hospitalizaciones en sala de urgencias por descontrol hipertensivo grave (tres a cuatro episodios al mes), que ameritaba tratamiento con IECA y calcioantagonistas para control de la presión arterial y posterior a la crisis con hipotensión ortostática, palidez y mareo que requería manejo con soluciones cristaloides. Durante su evaluación en el servicio de Cardiología, el electrocardiograma mostró isquemia subepicárdica anterolateral e inferior, ecocardiograma con insuficiencia mitral moderada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 50%, presión sistólica de la arteria pulmonar de 35 mmHg, el resto de las estructuras sin alteraciones y radiografía de tórax normal.

Debido a estos hallazgos y por la persistencia del dolor precordial, se decidió realizar cateterismo cardiaco ante la sospecha de angina inestable pero durante el estudio no se evidenciaron lesiones en las arterias coronarias y continuó su seguimiento en consulta. A pesar de manejo antihipertensivo, la paciente persistía con episodios de descontrol concomitantes con palpitaciones, dolor precordial, disnea y cefalea, por lo que se realizó estudio Holter para monitoreo de la frecuencia cardiaca de 24 horas que reportó extrasístoles supraventriculares aisladas y una extrasístole ventricular, por lo que se decidió cambiar de propranolol a metoprolol 100 mg cada 12 horas.

La paciente fue referida al servicio de Endocrinología a valoración por hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto, al interrogatorio dirigido la paciente no refirió datos de descompensación tiroidea, glándula tiroides de consistencia normal, sin alteraciones y con perfil tiroideo en rango normal con TSH de 2.56 mUI/mL (0.34-5.6) y T4 total de 9.42 mU/mL (6-12), anticuerpos antiperoxidasa de 105.4 UI/mL (< 34 UI/mL), el resto de los estudios complementarios con glucosa de 86 mg/dL, creatinina de 0.9 mg/dL, colesterol total de 210 mg/dL, triglicéridos de 116 mg/dL, sodio 141 mEq/mL, potasio 4.1 mEq/L, calcio 8.7 mg/dL, fósforo 3.5 mg/dL, magnesio 2.2 mg/dL y ultrasonido tiroideo sin alteraciones. La paciente refirió continuar con descontrol hipertensivo a pesar de tratamiento, asociado con los mismos síntomas, durante su evaluación llamó la atención la existencia de múltiples nódulos localizados en la base del cuello, la región clavicular, los antebrazos, la parte anterior del tórax y el abdomen, redondeados, de consistencia blanda, de superficie lisa, con diámetro de 5 a 10 mm y algunas manchas aisladas tipo café con leche en la espalda y el tórax. El estudio de la biopsia de las lesiones reportó neurofibromas (**Figuras 1 y 2**).

Por la existencia de neurofibromatosis fue referida al servicio de Oftalmología, donde se descartaron nódulos en el iris (nódulos de Lisch) y la tomografía de cráneo reportó límites normales. Ante el cuadro clínico de descontrol hipertensivo y el diagnóstico de neurofibromatosis, se decidió realizar determinación de metanefrinas plasmáticas y urinarias, así como tomografía de abdomen ante la sospecha clínica

Figura 1. Lesiones nodulares en la clavícula y la cara anterior del tórax.

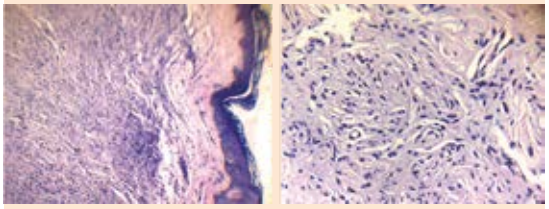

Figura 2. Neurofibroma.

de feocromocitoma.

Se realizó determinación de metanefrinas y catecolaminas plasmáticas y urinarias de 24 horas que reveló elevación fundamentalmente del componente de noradrenalina más de dos veces su valor normal y se descartaron otras causas de hipertensión arterial secundaria (**Cuadro 1**). La tomografía de abdomen evidenció una lesión de 5.0 x 4.2 x 4.0 cm, irregular, con centro necrótico, con hipercaptación del medio de contraste, dependiente de la glándula suprarrenal izquierda, compatible con el diagnóstico de feocromocitoma (**Figura 3**).

La paciente fue programada a adrenalectomía laparoscópica izquierda, se realizó cambio a prazocin 2 mg cada 8 horas e hidratación intravenosa. Durante el transoperatorio tuvo crisis

Cuadro 1. Estudios hormonales de laboratorio

Metanefrinas totales en plasma	488 pg/mL	(< 90 pg/mL)
Catecolaminas totales en plasma	1410 pg/mL	(0-700 pg/mL)
Adrenalina en plasma	96.7 pg/mL	(0-100 pg/mL)
Noradrenalina en plasma	1313 pg/mL	(0-600 pg/mL)
Dopamina en plasma	15 pg/mL	(< 48 pg/mL)
Adrenalina en orina	13 µg/24 horas	(0-20 µg/24 horas)
Noradrenalina en orina	248 µg/24 horas	(0-135 µg/24 horas)
Dopamina en orina	143 µg/24 horas	(0-510 µg/24 horas)
Aldosterona sérica	67 pg/mL	(12.0-157.5 pg/mL)
Cortisol sérico posterior a 1 mg de dexametasona	1.7 µg/dL	(< 1.8 µg/dL)
ACTH	34.2 pg/mL	(< 46.0 pg/mL)
Paratohormona intacta	28.6 pg/mL	(10-55 pg/mL)
Calcitonina	2 pg/mL	(0-5 pg/mL)

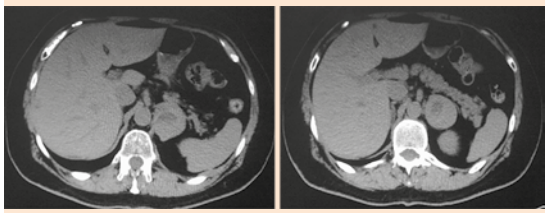

Figura 3. Tumoración suprarrenal izquierda de 5.0 x 4.5 x 4.3 cm, irregular con centro necrótico, el resto sin alteraciones.

hipertensiva que fue tratada con nitroprusiato de sodio intravenoso sin complicaciones. El resultado definitivo de patología de la glándula suprarrenal fue positivo para tumor neuroendocrino con marcadores de inmunohistoquímica compatibles con feocromocitoma. En el poso-

https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2349

peratorio la paciente pasó a unidad de cuidados intensivos a vigilancia sin complicaciones y actualmente la paciente continúa en vigilancia médica con alivio evidente de sus síntomas.

DISCUSIÓN

En la población general, la prevalencia de feocromocitoma en pacientes con hipertensión es de 0.1-0.6%. La asociación de feocromocitoma y neurofibromatosis es poco frecuente, entre 0.1 y 5.7% de los casos; sin embargo, en los pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis que tuvieron hipertensión arterial el riesgo de feocromocitoma es de 20 a 50%.[1]

La neurofibromatosis es causada por una mutación inactivante en la neurofibromina, un gen supresor de tumor, que codifica para una proteína con actividad de GTPasa implicada en la inhibición de la actividad de Ras, que regula el crecimiento y la diferenciación celular.[2] Las características del feocromocitoma en neurofibromatosis es benigno (90%) , unilateral (84%), bilateral (10%) y como paraganglioma (6%). La mayoría de los adultos producen predominantemente norepinefrina y manifiestan hipertensión y síntomas noradrenérgicos.[3]

Algunos estudios en genética han demostrado que en los pacientes con neurofibromatosis la mayor parte de las alteraciones en el gen NF1 son causadas por mutaciones germinales y de forma interesante en los que padecen feocromocitoma esporádico se deben a mutaciones somáticas en el gen NF1.[4]

Los síntomas clásicos de feocromocitoma se deben a la liberación episódica de exceso de catecolaminas a la circulación, resultando en la tríada clásica de cefalea, palpitaciones y diaforesis. Sin embargo, se considera el gran imitador porque puede manifestarse por síntomas no clásicos como fatiga, fiebre, dolor abdominal o torácico similar a un abdomen agudo o cuadro de cardiopatía isquémica, mareos, lipotimia, disnea, insuficiencia cardiaca, arritmias, alteraciones visuales, parestesias, hipomotilidad intestinal, crisis convulsivas, náusea, vómito y hematuria. La hipertensión arterial puede ser paroxística (48%), persistente (29%) o normontensos (13%). Incluso en raras ocasiones, puede existir cosecreción con otro tipo de hormonas como péptido relacionado con paratohormona (PTH rp) que resulta en hipercalcemia, péptido intestinal vasoactivo (VIP) con diarrea secretora, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que ocasiona síndrome de Cushing, hormona de crecimiento que causa acromegalia y vasopresina que resulta en síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.[5]

La sospecha clínica de feocromocitoma puede tenerse en pacientes con cuadro hiperadrenérgico, como palpitaciones, diaforesis, cefalea, palidez y temblor de inicio agudo, de alivio espontáneo, recurrente, asociado con hipertensión arterial de difícil control. También cuando existen antecedentes familiares de neurofibromatosis,neoplasia endocrina múltiple 2, enfermedad de Von-Hippel-Lindau, así como del propio feocromocitoma, o la existencia de incidentaloma suprarrenal, respuesta presora durante la anestesia o cuando la hipertensión se inicia antes de los 20 años.[6]

El diagnóstico de feocromocitoma se establece con la confirmación bioquímica del exceso de catecolaminas circulantes en sangre y en orina de 24 horas. En la actualidad continúa el debate de cuál es el mejor estudio, la determinación de metanefrinas plasmáticas medidas por cromatografía líquida de alto poder tiene alta sensibilidad (96-100%), pero baja especificidad (85-89%), en comparación con la determinación de catecolaminas urinarias de 24 horas que tienen alta especificidad (93-98%), pero baja sensibilidad. Las concentraciones plasmáticas de metanefrina

y normetanefrina pueden ser afectadas por medicamentos como paracetamol, antidepresivos tricíclicos, levodopa, anfetaminas, fenoxibenzamina, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, calcioantagonistas y reserpina, o alimentos como plátano, cafeína y pimienta, por lo que deben suspenderse dos semanas previas a la determinación bioquímica. La mayor parte de los feocromocitomas elevan la concentración de metanefrinas dos a tres veces el valor normal de referencia y en pacientes con insuficiencia renal se considera hasta cuatro a cinco veces el valor normal para establecer el diagnóstico.[7]

Una vez confirmado el diagnostico bioquímico de feocromocitoma se requiere la localización del tumor. El 85% de los tumores se encuentran en las glándulas suprarrenales y 95% se encuentran en el abdomen y la pelvis. La tomografía de abdomen es el estudio de elección como prueba inicial para la localización, diferentes estudios han comparado la sensibilidad de la tomografía computada y resonancia magnética, que es de 89 y 98%, pero tienen baja especificidad de 70 y 67%, respectivamente. Si el tumor no se localiza o es muy pequeño, el gammagrama con meta-yodobenzilguanidina (análogo noradrenérgico con alta afinidad por el transportador de norepinefrina) es buena opción, con sensibilidad de 78% pero con especificidad del 100%.[8]

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección; sin embargo, el manejo preoperatorio es fundamental y está enfocado en el control de la presión arterial y la frecuencia cardiaca e hidratación adecuada.[9]

Los alfa bloqueadores son los fármacos de elección para el tratamiento perioperatorio de los pacientes con feocromocitoma. La fenoxibenzamina es un inhibidor no competitivo de larga acción de los receptores alfa 1 y alfa 2, no disponible en México. Otros alfa bloqueadores incluyen a prazosina y terazosina que son inhibidores de los receptores alfa 1 de acción corta que pueden prescribirse para el control hipertensivo desde 7 a 14 días previos a la cirugía. Otros medicamentos que pueden administrarse son los calcio-antagonistas, como nicardipino y amlodipino, debido a que inhiben la entrada de calcio al músculo liso mediada por norepinefrina.

Los beta-bloqueadores se prescriben para reducir la taquicardia refleja una vez logrado el alfa-bloqueo, nunca deben administrarse de forma aislada porque pueden ocasionar vasoconstricción severa y crisis hipertensiva.

La metirosina es un inhibidor de la tirosina hidroxilasa (enzima reguladora de la síntesis de catecolaminas); sin embargo, es costosa y sus efectos secundarios son letargia severa, síndrome extrapiramidal y molestias gastrointestinales.

Las metas de control preoperatorio son presión arterial menor a 160/90 mmHg, ausencia de extrasístoles supra y ventriculares en el electrocardiograma por medición de DII largo en por lo menos un minuto, ausencia de cambios en la repolarización (segmento ST-T) y adecuada hidratación medida por presión venosa central de 8-12 cm^2.[10]

La principal complicación posoperatoria es la inestabilidad de la presión arterial secundaria a colapso vascular que amerita reanimación agresiva con líquidos, incluso el efecto del alfa-bloqueo puede durar hasta 36 horas del posoperatorio y causar hipotensión de difícil respuesta, por lo que en algunas ocasiones es necesario el tratamiento de aminas vasopresoras. Puede haber hipoglucemia secundaria a hiperinsulinemia por efecto del alfa-bloqueo que amerita tratamiento con soluciones glucosadas y si es grave la administración de esteroides. Algunas causas de persistencia de hipertensión arterial son cirugía incompleta del tumor, inestabilidad autonómica, sobrecarga de volumen,

https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2349

dolor, coexistencia de hipertensión arterial esencial y la ligadura accidental de la arteria renal.

Los factores predictores de feocromocitoma maligno son el tamaño, elevación de las concentraciones de dopamina, localización extraadrenal y en relación con enfermedad por succinato deshidrogenasa tipo B.

CONCLUSIÓN

La asociación de neurofibromatosis y feocromocitoma es rara (< 5%). Debido a esto, no se recomienda generalmente un estudio de detección en estos pacientes, pero en caso de iniciar con hipertensión arterial es prioritario el abordaje diagnóstico en búsqueda de feocromocitoma.[11]

REFERENCIAS

1. Zografos G, Vasiliadis G, Zagouri F, Aggeli C, Korkolis, Vogiaki S, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. World J Surg Oncol 2010;8:14.
2. Welander J, Söderkvlst P, Gimm O. The NF1 gene: a frequent mutational target in sporadic pheochromocytomas and beyond. Endocrine-Related Cancer 2013;20:C13-C17.
3. Welander J, Larsson C, Bäckdahl M, Hareni N, Sivlér T, Brauckhoff M, et al. Integrative genomics reveals frequent somatic NF1 mutations in sporadic pheochromocytoma. Human Molecular Genetics 2012;21(26):5406-5416.
4. Bausch B, Borozdin W, Mautner V, Hoffmann M, Boehm D, Robledo M, et al. Germline NF1 Mutational Spectra and Loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2784-2792.
5. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: A review. Maturitas 2014;77:229-238.
6. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet 2005;366:665-675.
7. Lenders J, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe S, Murad M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1915-1942.
8. Karagiannis A, Mikhailidis D, Athyros V, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. Review. Endocrine-Related Cancer 2007;14:935-956.
9. Pacak K. Approach to a patient. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4069-4079.
10. Fishbein L, Orlowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/paraganglioma: Review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. J Clin Hypertens 2013;15:428-434.
11. Shinall MC, Solórzano CC. Pheochromocytoma in neurofibromatosis type 1: When should be suspected? Endocr Pract 2014 Aug; 20(8):792-6. doi: 10.4158/EP13417.OR.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.